# Fatores genéticos e ambientais na manifestação do transtorno bipolar

## Genetic and Environmental Factors in Bipolar Disorder

Leandro Michelon[1]
Homero Vallada[2]

## Resumo

O transtorno bipolar (TB) possui alta prevalência na população mundial e causa perdas significativas na vida dos portadores. É uma doença com importante fator genético, cuja herança se caracteriza por mecanismos complexos de transmissão envolvendo múltiplos genes que estão sob influência de inúmeros fatores ambientais. Várias estratégias de investigação genética têm sido utilizadas para identificar genes determinantes de vulnerabilidade ao TB. Estudos com gêmeos, de ligação e de associação permitiram caracterizar a herdabilidade dessa doença, identificar regiões cromossômicas potencialmente associadas ao TB e avaliar a contribuição de genes candidatos na sua etiologia. Em virtude da complexidade do modo de transmissão do TB e de sua heterogeneidade fenotípica muitas dificuldades são encontradas na identificação desses genes. Paralelamente, estudos psicossociais apontam para fatores ambientais de relevância no desencadeamento do TB. Com a compreensão crescente dos mecanismos epigenéticos de controle da expressão gênica, incluindo a interação do genoma com fatores ambientais, e a abordagem dimensional dos transtornos mentais, abrem-se perspectivas promissoras de pesquisas futuras para elucidar os fatores envolvidos na manifestação do transtorno bipolar.

Palavras-chave: Transtorno bipolar, genética psiquiátrica, fatores ambientais, aconselhamento genético.

Recebido: 17/12/2004 - Aceito: 10/01/2005

1 Mestre em Ciências pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2 Professor Associado do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Homero Vallada. Alameda Franca, 1601 – 01422-001 – São Paulo – SP. Fax: 55 11 30697129; e-mail: hvallada@usp.br

## Abstract

Bipolar disorder (BD) is a highly prevalent mental disease worldwide. This disorder has a genetic inheritance characterized by complex transmission mechanisms involving multiple genes under the influence of several environmental factors. Many investigation strategies have been put forward in order to identify BD susceptibility genes. Twin, linkage and association studies have contributed to the characterization of its herdability through the identification of genomic regions potentially linked to BD and the candidate genes investigation approach. Because of the complexity of the transmission pattern for BD and its phenotypic heterogeneity many difficulties have emerged in defining exact bipolar susceptibility genes. On the other hand, psychosocial studies point out to relevant environmental factors in the etiology of BD. The increasing understanding of gene expression regulation by epigenetic mechanisms, including gene-environment interaction, and the dimensional approach to the mental disorders offer promissing directions to future researches in order to uncover the factors envolved in the etiology of Bipolar disorder.



Key words: Bipolar disorder, psychiatric genetics, environmental factors, genetic counseling.


## Introdução

O transtorno bipolar (TB) se caracteriza por alterações do humor, com recorrência de episódios depressivos e maníacos ao longo da vida. As estimativas acerca de sua prevalência na população são em geral conservadoras, tendo em vista a utilização de estritos critérios diagnósticos propostos nas classificações categoriais em uso atualmente. Assim, a prevalência ao longo da vida encontrada nos EUA para o transtorno bipolar do tipo 1 alcança 1%. Na cidade de São Paulo essa prevalência é de 1% (Andrade *et al.*, 2002). Estudos recentes considerando critérios mais abrangentes, o que permite incluir alterações do humor menos intensas, mas não menos graves, apresentam prevalência de 4% a 8% durante a vida para o *continuum* bipolar.

Em virtude da grande freqüência na população, compreender a etiologia e fisiopatologia do TB, em toda sua heterogeneidade, torna-se extremamente importante para definir condutas de tratamento e prevenção. Para tanto, estratégias de investigação nos campos genético, epidemiológico e psicossocial permitem obter essa compreensão.

A sugestão de herdabilidade dos transtornos mentais ocorreu inicialmente por meio de observações clínicas e achados de estudos epidemiológicos com familiares de pacientes. A concordância entre gêmeos idênticos (monozigóticos) varia de 60% a 80% e o risco de desenvolver TB em parentes de primeiro grau de um portador situa-se entre 2% e 15% (Cardno *et al.*, 1999). Ao considerar os aspectos genéticos envolvidos, uma explicação para a discordância entre gêmeos monozigóticos, que compartilham a quase totalidade do genoma, caberia aos fatores ambientais. Para avaliar melhor o impacto desses fatores como desencadeantes do TB, estudos envolvendo gêmeos criados por famílias diferentes, portanto sob influências distintas, reforçam a grande contribuição genética para essa doença.

Entretanto, a distribuição familiar dos casos não segue leis mendelianas de herança genética. A avaliação conjunta dos dados fornecidos pelos estudos epidemiológicos com gêmeos e baseados em grandes famílias com múltiplos afetados sugere um modo complexo de transmissão genética para os transtornos mentais de modo geral. O TB se insere entre as doenças geneticamente complexas, cuja manifestação depende da presença de um conjunto de genes que interagem entre si resultando em uma fisiopatologia também complexa, até o momento pouco definida. Outro aspecto inerente às doenças complexas é a influência do meio sobre a expressão gênica e sobre a modulação da atividade dos produtos expressos.

Assim, compreende-se que o aparecimento dessas doenças depende da presença de um conjunto de genes de suscetibilidade, os quais, ao sofrerem influência do meio externo e/ou interno, manifestam-se de modo que sejam precipitadas alterações fisiológicas cuja expressão caracteriza um fenômeno que é reconhecido como a doença em questão. Ao considerar que a expressão da doença dependa da presença de múltiplos genes, um

efeito aditivo das variantes herdadas associadas à doença herdadas determina a vulnerabilidade individual.

Os estudos e achados apresentados nesta revisão foram identificados por meio de pesquisa no Medline utilizando-se os termos *bipolar disorder*, *psychiatric genetics*, *linkage studies*, *association studies*, *twin studies*, *environmental factors* e *genetic counseling*.

## Fatores ambientais associados ao transtorno bipolar

Em recente revisão sistemática sobre fatores de risco para manifestação de TB, Tsuchiya *et al.* (2003) investigaram a possível associação entre TB e fatores demográficos (sexo, etnia), fatores relacionados ao nascimento (complicações na gestação ou no parto, estação do ano no nascimento, local de nascimento – urbano/rural, ordem de nascimento), antecedentes pessoais (QI pré-mórbido, lateralidade, ajustamento pré-mórbido), fatores sociais (padrão socioeconômico, eventos de vida estressantes), antecedentes familiares (disfunção familiar, perda parental) e história médica pregressa (epilepsia, trauma craniencefálico, esclerose múltipla). Associação positiva ocorreu para condição socioeconômica desfavorável, como desemprego ou baixa renda, e estado civil solteiro. Mulheres também apresentam risco aumentado nos três primeiros meses do pós-parto de modo consistente. O restante dos fatores avaliados não mostrou associações com ocorrência de TB, embora houvesse uma tendência maior para presença de história de complicações obstétricas, nascimentos no inverno e na primavera, presença de eventos estressores recentes, antecedente de trauma craniencefálico ou de esclerose múltipla.

De modo geral, os estudos se deparam com achados não-conclusivos. Há várias limitações, principalmente em virtude das inúmeras variáveis passíveis de interferência, que dificultam a interpretação dos achados. O fator mais significativamente associado ao desenvolvimento de TB, encontrado em vários estudos, é história familiar positiva, o que remete aos fatores genéticos sugerindo mais uma vez a interação gene–ambiente, necessária para a expressão de um fenótipo comportamental. Nessa mesma perspectiva, merecem investigação o papel do temperamento pré-mórbido na modulação das reações afetivas aos eventos estressores e a relação dos fatores ambientais com o subtipo da doença apresentado pelos afetados.

## Genética do transtorno bipolar

Diferentes mecanismos genéticos podem estar envolvidos na etiopatogenia do TB, tais como alterações cromossômicas, heterogeneidade de alelos, heterogeneidade de genes (*loci*), *epistasis*, mutação dinâmica levando ao fenômeno de antecipação, *imprinting* e mutação de genes mitocondriais.

### Estudos de citogenética

Por meio dos estudos de citogenética, foram exploradas possíveis aberrações cromossômicas associadas ao surgimento do TB. Várias regiões foram identificadas como candidatas na suscetibilidade genética do TB. Relatos de anormalidades cromossômicas presentes em famílias de afetados sugerem alguns sítios potencialmente associados ao TB: 1q42.1, 8p21, 9p24, 11q14.3, 11q21-25, 11q23.1, 15q11-13, 15q22-24, 18q23, 18p11.3, 18q21.1, cromossomo 21 e Xq28 (MacIntyre *et al.*, 2003)

As anormalidades cromossômicas encontradas em portadores de doenças mentais, de modo geral, podem ser consideradas significativas caso essa alteração seja rara, com relatos independentes de sua segregação com alterações comportamentais ou quando a alteração ocorre em região também apontada por estudos de *linkage* como associadas à doença estudada.

### Estudos de ligação (*linkage*)

Outra estratégia para localizar um gene de grande efeito na suscetibilidade a um distúrbio baseia-se no conceito de ligação genética. Esse conceito refere-se ao fato de que dois *loci* gênicos situados muito próximos num mesmo cromossomo tendem a ser herdados juntos (ligados). Desse modo, se um determinado marcador genético, cuja localização já é conhecida, for sempre herdado junto com a doença pelos membros afetados de uma mesma família, muito provavelmente o gene da doença terá sua localização nas vizinhanças desse marcador. Esse tipo de investigação, em geral, necessita de famílias grandes e com múltiplos afetados e foi originalmente desenhado para avaliar uma transmissão de um único gene com efeito de grande magnitude. Nisso está a principal limitação dessa estratégia.

Estudos iniciais mostraram resultados promissores, mas que não se confirmaram posteriormente. De modo semelhante, vários estudos que se seguiram encontraram um grande número de regiões cromossômicas com associação significativa com TB. A variedade de *loci* potencialmente relacionados ao TB reflete em parte a heterogeneidade fenotípica e a complexidade da interação gênica na determinação da suscetibilidade às doenças mentais. Entre as regiões até o momento identificadas, mostram-se promissoras as dos cromossomos 4, 12, 13, 18, 20 21 e 22 (Mathews e Réus, 2003), os quais apresentam os maiores LOD escores.

A condução de estudos varrendo todo o genoma de famílias com múltiplos afetados, utilizando grande densidade de marcadores, pretende localizar com maior precisão *loci* potencialmente associados ao TB. Metanálise dos estudos de varredura do genoma não revelou nenhuma região significativamente ligada ao TB, embora as associações mais importantes tenham sido obtidas com as regiões 9p22.3-21.1, 10q11.21-22.1 e 14q24.1-32.12 (Segurado *et al.*, 2003). Resultados mais recentes apontam para as regiões 6q22 e 11p11, com

alta significância, e regiões dos cromossomos 2, 4, 16 e 20 com menor significância (Middleton *et al.*, 2004).

### Estudos de associação com genes candidatos

Uma alternativa para o estudo de genes envolvidos em doenças complexas, cujo modo de transmissão não é conhecido, são os estudos de associação. A associação com o marcador investigado ocorre quando o gene ou o *locus* em desequilíbrio de ligação com o marcador estão envolvidos na patofisiologia da doença. Associações espúrias podem ocorrer em caso de estratificação populacional. Esse tipo de viés pode ser reduzido utilizando-se os progenitores como controles.

Os genes candidatos naturais inicialmente utilizados nos estudos de associação foram os relacionados ao sistema monoaminérgico, em virtude das teorias envolvendo essas vias na fisiopatologia dos transtornos afetivos. Os estudos, entretanto, não foram conclusivos até o momento, com inúmeros resultados conflitantes para os diversos genes investigados (Craddock *et al.*, 2001).

Mais recentemente os estudos de associação têm se concentrado na investigação de genes codificantes de proteínas envolvidas com sistemas intracelulares de transdução de sinais. A descoberta dessas vias deve-se à crescente compreensão dos mecanismos de ação das drogas utilizadas no tratamento do TB e de sua repercussão na atividade metabólica e na regulação da expressão gênica. A identificação de genes associados às vias de sinalização em regiões cromossômicas em *linkage* com TB fornece interessantes candidatos para os estudos de associação. Exemplo disso é o GRK3 (receptor quinase 3 ligado à proteína G), localizado no cromossomo 22q12.

Glicogênio sintase 3-beta (GSK3b) é uma enzima que desempenha importante papel no controle do desenvolvimento tecidual e da vida celular. O lítio liga-se diretamente a ela e a inibe, bloqueando processos apoptóticos. Recente estudo encontrou associação positiva entre o alelo T do polimorfismo –50T/C do gene do GSK3b e início precoce de TB.

Alelo G do polimorfismo A196G do BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) apresentou transmissão preferencial em pacientes bipolares, representando importante *locus* de risco para TB.

Algumas doenças hereditárias são geralmente acompanhadas por transtornos mentais. Portadores da síndrome de Wolfram, da síndrome velocardiofacial e da doença de Darier apresentam comumente doenças afetivas. As regiões cromossômicas a que pertencem os genes determinantes dessas doenças foram relatadas em ligação com TB por vários estudos, como os *loci* 14p16, 12q23-24.1 e 22q11, respectivamente.

Estudos de associação desses *loci* com TB têm demonstrado resultados significativos, embora os achados não sejam consistentes em muitos estudos de associação envolvendo as mutações dos genes causadores dessas doenças em TB.

Embora os resultados ainda sejam controversos, as doenças cujo mecanismo de herança seja mendeliano e que apresentam altos índices de associação com transtornos mentais podem servir de paradigmas para a busca de regiões ligadas à suscetibilidade genética para o desenvolvimento de TB.

Metanálise dos estudos de associação da variante inserção/deleção de 44 pares de base do promotor do gene codificador do transportador da serotonina (5-HTTPLR) mostra uma associação discreta, porém significativa, do alelo curto com ocorrência de TB (*odds ratio* (OR) = 1,13, P = 0,001), condizente com o esperado para uma doença multifatorial (Lasky-Su *et al.*, 2004).

### Repetições de trinucleotídeos

O fenômeno de antecipação, em que uma doença surge em idade progressivamente mais jovem em gerações sucessivas, pode explicar desvios dos modelos de herança clássicos observados em algumas doenças hereditárias. Repetições em seqüência de trinucleotídeos se correlacionam com a antecipação. Essas seqüências são instáveis, podendo expandir em tamanho entre as gerações e, assim, levar ao agravamento dos sintomas da doença. Embora o fenômeno de antecipação possa ser devido a fatores ambientais, a observação dessa ocorrência em portadores de TB levou à investigação de sua possível associação com a expansão de repetições de trinucleotídeos. Entre as expansões investigadas, alelos maiores de CTG18.1, localizada no cromossomo 18q21.1, e de ERDA1, no cromossomo 17q21.3, mostraram-se mais freqüentes em pacientes bipolares, respectivamente. Contudo, outros estudos não observaram tal associação, inclusive para amostras de pacientes brasileiros (Meira-Lima *et al.*, 2001).

### *Imprinting*

Os fatores epigenéticos referem-se a modificações do DNA que regulam a atividade do genoma. A compreensão desses mecanismos permite melhor avaliação dos padrões de herança que ocorrem no TB, como, por exemplo, a discordância de fenótipo entre gêmeos monozigóticos, a idade de risco para o surgimento da doença, as diferenças clínicas entre homens e mulheres e o curso flutuante da doença. Um dos mecanismos usados nesse controle é o *imprinting*.

*Imprinting* refere-se a um padrão de herança não-mendeliana em que a transmissão do fenótipo depende da origem parental do alelo associado à doença. McMahon *et al.* (1995) observaram que pacientes bipolares possuem com maior freqüência mães afetadas do que pais afetados e mais ancestrais maternos afetados que ancestrais paternos, o que sugere aumento do risco para prole de mães afetadas. Alguns aspectos de herança genética podem determinar esse padrão. A herança mitocondrial, por sua vez, poderia explicar a

transmissão materna do fenótipo. A disfunção mitocondrial em TB tem sido sugerida em diversos trabalhos. Outros achados, contudo, sugerem uma transmissão preferencial paterna do TB (Kornberg *et al.*, 2000).

### Perfil de expressão gênica

As novas tecnologias em genética molecular têm permitido caracterizar perfis de expressão gênica próprios de cada órgão. A aplicação dessas técnicas em tecido cerebral *post-mortem* de indivíduos portadores de TB e outras doenças psiquiátricas tornou-se importante ferramenta na identificação de genes envolvidos na etiologia e fisiopatologia da doença.

A comparação entre tecido cerebral de portadores de TB e controles permite identificar redução na concentração de TGF-beta-1 e aumento na concentração do precursor da caspase-8 e erbB-2 em córtex pré-frontal de bipolares. Os estudos *post-mortem* ainda revelam de modo consistente alterações nos níveis de vários mensageiros intracelulares, como PKA e PKC, ERK/MAPK. Iwamoto *et al.* (2004) observaram em bipolares uma tendência de *downregulation* na expressão de genes codificantes de receptores de membrana, de canais iônicos e transportadores, e *upregulation* na expressão de genes relacionados à resposta ao estresse, como HSPF1 (*heat shock protein* 40). Não fica claro, contudo, se essas alterações se devem a variações nos genes codificantes ou são secundárias a outras causas e interações moleculares.

Outras alterações moleculares foram identificadas para o neuropeptídeo Y, cujos níveis de mRNA estão reduzidos em córtex frontal de bipolares, para o receptor quiinase 3 ligado à proteína G (GRK3), cujos níveis estão diminuídos em um subgrupo de pacientes (Niculesco *et al.*, 2000).

### Farmacogenômica

A farmacogenômica pode auxiliar na caracterização de subtipos genéticos da doença por meio da avaliação do perfil de expressão gênica associado à resposta terapêutica a determinado psicofármaco. No caso do TB, a compreensão do padrão de expressão gênica decorrente da exposição ao lítio ou aos anticonvulsivantes permite distinguir subgrupos de genes modulados pela ação do lítio que podem marcar uma boa resposta, ou ainda, definir subtipos genéticos do TB responsivos ou não aos estabilizadores do humor. Essa distinção farmacológica poderia implicar uma distinção fisiopatológica. Entretanto, estudos envolvendo portadores de TB excelentes respondedores ao lítio não contribuíram para distinguir geneticamente este subgrupo de pacientes (Turecki *et al.*, 2001).

## Aconselhamento genético em TB

Indivíduos afetados por TB se deparam com a importante questão relativa ao risco de sua prole desenvolver a doença. Os estudos populacionais possibilitaram fazer estimativas de risco da ocorrência de TB em parentes de portadores. Sabe-se que, quanto maior a proximidade de parentesco, maior o risco de desenvolver TB (Chang *et al.*, 2003). O risco para filhos de um progenitor afetado é ao redor de 5%, chegando a 15% quando houver também tios afetados. Caso ambos os progenitores sejam afetados, o risco poderá atingir 30%, aumentando caso haja outros familiares portadores. Para os irmãos de uma pessoa afetada o risco situa-se em 8%, aumentando para 15% se um dos pais for afetado.

Embora esses dados sejam conhecidos, a predição do risco de herança da doença para um indivíduo em particular não é acurada. Isso porque não está claro como a informação genética se transmite entre as gerações e quais os fatores responsáveis pela expressão do TB. De modo geral, quanto maior o número de afetados com parentesco próximo, maior a chance de um individuo manifestar a doença. Por ser uma doença complexa, quanto maior o número de variantes gênicas de suscetibilidade e quanto maior o contato com fatores ambientais precipitantes, maior o risco.

Um bom aconselhamento genético, portanto, assegurará que a pessoa com TB considere e pondere juntamente com seu cônjuge sobre todas as questões concernentes aos riscos antes de decidir a ter um filho. De modo diferente das doenças genéticas associadas a um único gene, nesse caso o grau de incerteza sobre o risco avaliado para a descendência de uma pessoa afetada é elevado.

## Discussão

Em doenças complexas não há correspondência direta entre genótipo e fenótipo. Um mesmo genótipo pode determinar uma gama de fenótipos na dependência da interação com outros genes ou com fatores ambientais. Por outro lado, genótipos distintos podem levar a fenótipos muito semelhantes. Esse aspecto amplia as possibilidades de apresentação clínica, reforçando a idéia de *continuum*, o que por sua vez implica a existência de múltiplos genes e múltiplos mecanismos pelos quais esses genes interagem entre si e com o meio na determinação da doença.

Essa perspectiva tem-se colocado mais objetivamente na compreensão dos transtornos mentais. De início, houve a necessidade de adotar uma direção reducionista, dissociando a genética e o ambiente para que se pudesse obter informações sobre a organização e a dinâmica do genoma humano, bem como entender a repercussão da exposição a fatores ambientais sobre o comportamento e as emoções humanos. Com a aquisição de uma pequena parte desse conhecimento, surge a necessidade de criar modelos de funcionamento da interação gene–ambiente nas doenças mentais. Essa construção se impõe como condição imprescindível para

buscar abordagens de tratamento mais efetivas que as atuais e a adoção de atitudes preventivas.

Os resultados inconsistentes apresentados pelos estudos refletem essa complexidade de interação gene–gene e gene–ambiente. As nuances apresentadas pelos quadros psiquiátricos também contribuem para a dificuldade em obter resultados mais precisos. Interferências da comorbidade ou das fenocópias (manifestações semelhantes às da doença em estudo, mas com origem não-genética) e da diferença étnica das amostras avaliadas podem conduzir a resultados falsos.

Entretanto, todos os achados são importantes no direcionamento de futuras investigações em genética e fatores ambientais associados ao TB. Diferentes estratégias de estudo são complementares na medida em que fornecem *insights* e novas hipóteses sobre o surgimento das doenças mentais de modo geral. A investigação de endofenótipos, por exemplo, pode reduzir as dificuldades decorrentes da heterogeneidade da doença a aprofundar o conhecimento dos mecanismos de interação dos múltiplos fatores envolvidos que conduzem ao surgimento de um transtorno mental. Um endofenótipo pode ser um traço neurofisiológico, neuropsicológico, cognitivo, neuroanatômico bioquímico ou endocrinológico herdado. Como resultado dessa abordagem há recentes evidências mostrando que o risco genético para TB está associado à deficiência volumétrica da substância cinzenta no giro cingulado anterior direito e no estriado ventral (McDonald *et al.*, 2004) e à deficiência no tempo de reação e amplitude de potencial evocado P300 (Pierson *et al.*, 2000). Associação de variantes gênicas com traços de personalidade, como impulsividade, com idade de início da doença e com resposta medicamentosa também se mostra promissora no entendimento da herdabilidade do TB.

Com o advento de novas tecnologias e o aprofundamento das pesquisas nessa área, que certamente trarão achados significativos para o entendimento dos processos biológicos envolvidos no TB, haverá a possibilidade de aprimorar o aconselhamento genético em psiquiatria e estabelecer medidas preventivas, das quais a especialidade ainda é muito carente.

## Conclusão

Até o momento não foi possível identificar genes ou regiões cromossômicas envolvidos no desenvolvimento de TB, apesar do importante componente genético demonstrado em estudos genético-epidemiológicos. Algumas regiões mostram-se mais significativamente ligadas ao problema, mas ainda se aguarda a confirmação por meio de novos estudos. Genes candidatos têm surgido com o entendimento dos mecanismos de sinalização celular, reforçados pelos estudos recentes de expressão gênica. Diante das dificuldades encontradas, novas estratégias de investigação vêm sendo utilizadas e têm trazido contribuições na fundamentação do papel da genética no TB. Paralelamente a isso, a compreensão dos efeitos à exposição ambiental e sua modulação da expressão de genes e dos processos neuroquímicos envolvidos no comportamento permite ampliar a visão sobre a complexidade multifatorial na causa e evolução dos transtornos mentais.

## Referências bibliográficas


Andrade, L.; Walters, E.E.; Gentil, V. *et al.* - Prevalence of ICD-10 Mental Disorders in a Catchment a Area in the City of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 37(7): 316-325, 2002.

Cardno, A.G.; Marshall, E.J. *et al.* - Heritability Estimates for Psychotic Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 56: 162-168, 1999.

Chang, K.; Steiner, H.; Ketter, T. - Studies of Offspring of Parents with Bipolar Disorder. *Am J Med Genet* 15; 123C(1): 26-35, 2003

Craddock, N.; Dave, S.; Greening, J. - Association Studies of Bipolar Bisorder. *Bipolar Disord* 3(6): 284-298, 2001.

Iwamoto, K.; Kakiuchi, C.; Bundo, M. *et al.* - Molecular Characterization of Bipolar Disorder by Comparing Gene Expression Profiles of Postmortem Brains of Major Mental Disorders. *Mol Psychiatry* 9(4): 406-416, 2004.

Kornberg, J.R.; Brown, J.L.; Sadovnick, A.D. *et al.* - Evaluating the Parent-of-origin Effect in Bipolar Affective Disorder. Is a More Penetrant Subtype Transmitted Paternally? *J Affect Disord* 59(3): 183-192, 2000.

Lasky-Su, J.A.; Faraone, S.V.; Glatt, S.J. *et al.* - Meta-analysis of the Association between two Polymorphisms in the Serotonin Transporter Gene and Affective Disorders. *Am J Med Genet* 2; 2004 [Epub ahead of print].

MacIntyre, D.J.; Blackwood, D.H.; Porteous, D.J. *et al.* - Chromosomal Abnormalities and Mental Illness. *Mol Psychiatry* 8(3): 275-287, 2003.

Mathews, C.A.; Reus, V.I. - Genetic Linkage in Bipolar Disorder. *CNS Spectr* 8(12): 891-904, 2003.

McDonald, C.; Bullmore, E.T.; Sham, P.C. *et al.* - Association of Genetic Risks for Schizophrenia and Bipolar Disorder

with Specific and Generic Brain Structural Endophenotypes. *Arch Gen Psychiatry* 61(10): 974-984, 2004.

McMahon, F.J.; Stine, O.C.; Meyers, D.A. *et al.* - Patterns of Maternal Transmission in Bipolar Affective Disorder. *Am J Hum Genet* 56(6): 1277-1286, 1995.

Meira-Lima, I.V.; Zhao, J.; Sham, P. *et al.* - Association and Linkage Studies between Bipolar Affective Disorder and the Polymorphic CAG/CTG Repeat *Loci* ERDA1, SEF2-1B, MAB21L and KCNN3. *Mol Psychiatry* 6(5): 565-569, 2001.

Middleton, F.A.; Pato, M.T.; Gentile, K.L. *et al.* - Genomewide Linkage Analysis of Bipolar Disorder by Use of a IGH-density Single-Nucleotide-Polymorphism (SNP) Genotyping Assay: a Comparison with Microsatellite Marker Assays and Finding of Significant Linkage to Chromosome 6q22. *Am J Hum Genet* 74(5): 886-897, 2004.

Niculescu 3rd, A.B.; Segal, D.S.; Kuczenski, R. *et al.* - Identifying a Series of Candidate Genes for Mania and Psychosis: a Convergent Functional Genomics Approach. *Physiol Genomics* 4(1): 83-91, 2000.

Pierson, A.; Jouvent, R.; Quintin, P. *et al.* - Information Processing Deficits in Relatives of Manic Depressive Patients. *Psychol Med* 30(3): 545-555, 2000.

Segurado, R.; Detera-Wadleigh, S.D.; Levinson, D.F. *et al.* - Genome Scan Meta-analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder, part III: Bipolar Disorder. *Am J Hum Genet* 73(1): 49-62, 2003.

Tsuchiya, K.J.; Byrne, M.; Mortensen, P.B. - Risk Factors in Relation to an Emergence of Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Bipolar Disord* 5: 231-242, 2003.

Turecki, G.; Grof, P.; Grof, E. *et al.* - Apping Susceptibility Genes for Bipolar Disorder: a Pharmacogenetic Approach Based on Excellent Response to Lithium. *Mol Psychiatry* 6(5): 570-578, 2001.